

Der Verlauf von Fatigue bei Patientinnen mit gynäkologischer Tumorerkrankung oder Brustkrebs

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Marie Vollrath
geboren am 22. August 1986 in Leipzig

angefertigt an der: Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische
Soziologie der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. rer. nat. habil. Andreas Hinz

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 18.11.2014

Bibliographische Zusammenfassung mit Referat

Name, Vorname Vollrath, Marie

Titel der Arbeit **Der Verlauf von Fatigue bei Patientinnen mit gynäkologischer Tumorerkrankung oder Brustkrebs**

Universität Leipzig, Dissertation

33 S., 45 Lit.

Referat:

Fatigue ist ein häufiges Symptom im Rahmen einer Tumorerkrankung. Es werden Prävalenzraten von 60 – 96% aller Krebspatienten berichtet. In der vorliegenden Studie wird der Verlauf von Fatigue während der ersten drei Monate nach Behandlung der Krebserkrankung untersucht. Die Daten werden mit einer angepassten Kontrollgruppe der Allgemeinbevölkerung verglichen.

Wir analysierten eine Stichprobe von 110 Patientinnen, welche an einer gynäkologischen Tumorerkrankung oder Brustkrebs litten. Die Teilnehmerinnen wurden zu drei Messzeitpunkten befragt: während des Krankenhausaufenthaltes (t1), zwei Wochen nach Entlassung (t2) sowie drei Monate nach dem Verlassen des Krankenhauses (t3). Fatigue wurde mittels zweier Messinstrumente, dem Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) und der Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C 30, erfasst.

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wies die Patientinnengruppe deutlich höhere Fatiguemittelwerte auf. Die Mittelwerte sanken im Verlauf der drei Monate. Das Alter der Patientinnen hatte keinen signifikanten Einfluss auf Fatigue. Auch das Tumorstadium wirkte sich nicht signifikant auf Fatigue aus.

Das MFI besteht aus fünf Subskalen. Aufgrund dessen ist es möglich, die Bereiche, die besonders zur Erhöhung der Fatiguewerte beitragen, zu identifizieren. In den Kategorien allgemeine Fatigue, reduzierte Aktivität und körperliche Fatigue waren deutliche Differenzen zur Allgemeinbevölkerung messbar. Die Unterschiede bezüglich verminderter Motivation und mentaler Fatigue waren weniger stark ausgebildet.

Die Korrelationen der Fatiguewerte zwischen t1 und t3 waren mit Korrelationskoeffizienten von nur etwa 0,3 gering ausgeprägt. Eine Vorhersage der Fatiguebelastung zu t3 aufgrund der t1-Werte ist daher kaum möglich. Der Verlauf von Fatigue differiert individuell stark, sodass der klinisch tätige Arzt zur Evaluation der Fatiguebelastung die Patientinnen wiederholt befragen sollte.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
Gynäkologische Tumoren und Brustkrebs	4
Kurzbeschreibung zu gynäkologischen Tumorerkrankungen und Brustkrebs	4
Klassifikationssysteme	6
Psychische Belastungen bei Tumorerkrankungen	7
Tumorassoziierte Fatigue	9
Klinisches Erscheinungsbild	9
Ätiologie	10
Diagnostik	10
Therapieoptionen	11
Fragebögen zu Fatigue	13
Bisherige Untersuchungen zu Verläufen von Fatigue	14
Literaturverzeichnis	15
Sprachliche Gleichstellung	17
2. Publikation	18
3. Zusammenfassung	26
4. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	30
5. Danksagung	31
6. Lebenslauf	32

1. Einleitung

Müdigkeit und Erschöpfung sind Erscheinungen des Alltags. Nach körperlicher oder geistiger Anstrengung können sie als angenehm empfunden werden. Physiologisch tritt eine Erholung nach Schlaf- und/ oder Ruhephasen ein. Unter entsprechenden Bedingungen kann Müdigkeit allerdings krankhaft sein und zu Einschränkungen der Lebensqualität führen. Fatigue beschreibt eine spezifische, körperlich und mental empfundene Form von Müdigkeit, Erschöpfung und Kraftlosigkeit, welche sich nach Schlaf oder Erholung nicht oder nur unzureichend bessert. Die Müdigkeit scheint in keiner Relation zur vorherigen Anstrengung zu stehen. Im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung bzw. deren Therapie spricht man von tumorassoziierter Fatigue [1].

Gynäkologische Tumoren und Brustkrebs

Kurzbeschreibung zu gynäkologischen Tumorerkrankungen und Brustkrebs

Basierend auf den Daten des Robert-Koch-Instituts ist für das Jahr 2014 zu erwarten, dass circa 500 000 Menschen neu von einer Krebserkrankung betroffen sein werden. Etwa 236 000 dieser Neuerkrankten werden Frauen sein [2]. Gynäkologische Tumoren und Brustkrebs stellen gemeinsam einen Anteil von etwa 44% der Tumorerkrankungen der Frau dar.

Mit einer Inzidenz von 70 340 im Jahr 2010 ist die *Brustkrebserkrankung* die häufigste maligne Neoplasie der Frau [2]. Jede achte bis zehnte Frau ist im Laufe ihres Lebens von dieser Erkrankung betroffen. Die Hälfte der betroffenen Frauen erkrankt vor dem 65. Lebensjahr; jede zehnte ist bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre. Die gute relative 5-Jahres-Überlebensrate von 87% zeigt die Fortschritte der Früherkennung (Mammographie-Screening) und der Therapieoptimierung in den letzten Jahren [2]. Die Behandlung von Brustkrebs erfolgt häufig in Form einer Verbindung aus Operation und Strahlen-/ Hormon- oder Chemotherapie. Dies richtet sich nach der histologischen Art des Tumors sowie dessen primärer Ausdehnung. Durch spezielle Operationstechniken (brusterhaltende Therapie, Biopsie eines Wächterlymphknotens, Brustrekonstruktionsverfahren) wurde das Risiko, eine Brust zu verlieren oder ein Lymphödem auszubilden, reduziert [3].

Die häufigste Tumorerkrankung der weiblichen Genitalorgane ist das *Korpuskarzinom* der Gebärmutter. Mit 11 550 Neuerkrankungen stellt es außerdem das vierthäufigste Malignom der Frau überhaupt dar [2]. Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren zählt es zu den Tumoren der älteren Frau. Da dieses Karzinom meist mit frühzeitigen Beschwerden im Sinne von postmenopausalen vaginalen Blutungen, Zwischenblutungen, vaginalem Fluor oder Schmerzen einhergeht, wird die Diagnose häufig bereits im Stadium I gestellt. Die Therapie besteht vornehmlich aus der operativen Entfernung von Gebärmutter, Eileitern und

Eierstöcken sowie ggf. einer Lymphknotenentfernung. Je nach Tumorausbreitung und Histologie ist eine postoperative Strahlentherapie indiziert. Tumoren des Corpus uteri sind prognostisch günstig. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt bei etwa 81% [2].

Im Gegensatz dazu zeigt das *Ovarialkarzinom* mit 42% eine schlechte relative 5-Jahresüberlebensrate [2]. Die Erkrankungsfälle nehmen in Deutschland seit den 1990er Jahren ab und lagen im Jahr 2010 bei etwa 7800 Neuerkrankungen [2]. Ursächlich für die relativ schlechten Überlebenschancen sind unter anderem das späte Auftreten von klinischen Beschwerden und die damit verbundene späte Diagnosestellung. Meist befindet sich das Ovarialkarzinom zu diesem Zeitpunkt bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Im Mittel sind die erkrankten Frauen 69 Jahre alt. Die Therapie besteht in der operativen Entfernung von Eierstöcken, Eileitern und der Gebärmutter. Häufig schließt sich eine Polychemotherapie an [3].

Der Gebärmutterhalskrebs (*Zervixkarzinom*) ist der häufigste Genitalkrebs der Frauen unter 50 Jahren. Im Jahr 2010 waren circa 4600 Patientinnen neu von dieser Erkrankung betroffen [2]. Meist handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, welche etwa zur Hälfte durch eine Infektion mit Humanen Papillomaviren 16 und 18 (HPV) (mit)verursacht sind. Aufgrund ihres Lebens in Enthaltsamkeit und des damit verbundenen niedrigeren Infektionsrisiko erkranken beispielsweise Nonnen deutlich seltener. Auch jüdische Frauen sind wegen der besseren Hygiene ihrer Männer (Zirkumzision) weniger häufig vom Zervixkarzinom betroffen. 2007 wurde durch die ständige Impfkommision für 12- bis 17-jährige Mädchen eine Impfung gegen HPV 16 und 18 empfohlen. Das mittlere Erkrankungsalter des bereits invasiven Karzinoms liegt bei 53 Jahren [2]. Das in situ Karzinom tritt bei deutlich jüngeren Frauen im Mittel im Alter von 36 Jahren auf. Die Therapie richtet sich nach der jeweiligen Tumorausbreitung. Sie reicht von lokaler Exzision (Konisation oder Hysterektomie) bei in situ Karzinomen über ausgedehnte operative Entfernung der Gebärmutter, Eileiter und Eierstöcke bis hin zur postoperativen Bestrahlung oder Chemotherapie. Das relative 5-Jahresüberleben nach Diagnose eines invasiven Tumors liegt bei 69% [2].

Das *Vulvakarzinom* beschreibt eine maligne Neoplasie der weiblichen äußeren Genitalorgane epithelartigen Ursprungs. Mit der Bezeichnung Vulvakrebs sind auch andere histologische Entitäten mit eingeschlossen, beispielsweise Adenokarzinome, maligne Melanome oder Sarkome. 2010 erkrankten 3200 Frauen neu an dieser Tumorart [2]. In den letzten Jahren ist ein Anstieg der Neuerkrankungsrate zu bemerken. Gegenwärtig sind mehr als doppelt so viele Patientinnen betroffen als noch vor zehn Jahren. Besonders bei jüngeren Patientinnen zeigt sich die Zunahme deutlich. Diesbezüglich wird eine HPV-16-Infektion diskutiert. Im Allgemeinen ist das Vulvakarzinom allerdings eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Die

Patientinnen sind im Mittel 72 Jahre alt [2]. Die Therapie besteht vornehmlich in der radikalen Exzision. Je nach Tumorstadium wird noch eine Strahlen- oder Chemotherapie angeschlossen.

Primäre Scheidenkarzinome (*Vaginalkarzinome*) sind selten. Sie stellen etwa 1% der malignen Neoplasien des weiblichen Genitaltraktes dar. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren. Je nach Tumorausdehnung wird eine chirurgische Therapie oder, ab höheren Tumorstadien, eine Strahlentherapie durchgeführt. Im fortgeschrittenen Tumorprozess wird die Strahlentherapie um die Chemotherapie ergänzt. Etwa 60% der Vaginaltumoren entstehen sekundär durch einen Primärtumor der Nachbarorgane bzw. durch Metastasierung eines anderen Primärtumors [3].

Mit nur etwa 0,3% der weiblichen Tumorerkrankungen sind primäre *Tubenmalignome* selten. Im fortgeschrittenen Stadium lassen sie sich sowohl klinisch als auch histologisch kaum vom Ovarialkarzinom unterscheiden. Die Therapie besteht in der operativen Entfernung des Tumorgewebes sowie anschließender Chemotherapie. Die Prognose richtet sich nach dem Tumorstadium. Sie ist mit einem relativen 5-Jahresüberleben von 31% ab Stadium II als schlecht zu bewerten [3].

Klassifikationssysteme

Gynäkologische Tumoren können anhand unterschiedlicher Klassifikationssysteme eingeteilt werden: mittels der klinisch-pathologischen TNM-Klassifikation oder der klinisch-chirurgischen FIGO-Klassifikation, einer Einteilung der Internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe. Jedes Tumorstadium der einen Einteilung lässt sich in ein Äquivalent der anderen überführen. Liegt ein in situ Karzinom vor, spricht man vom FIGO-Stadium 0. Stadium I beschreibt einen auf das Ausgangsorgan begrenzten Tumor; im Stadium II dehnt er sich auf angrenzendes Gewebe aus, im Stadium III bis zum nächsten Organ; im Stadium IV wächst der Tumor in das angrenzende Organ ein oder streut Fernmetastasen. Zur detaillierteren Beschreibung der jeweiligen Tumorausdehnung werden noch Kleinbuchstaben (a, b, c) an das FIGO-Stadium ergänzt [4].

Psychische Belastungen bei Tumorerkrankungen

Das Feststellen der Diagnose Krebs löst bei vielen Betroffenen starke Ängste aus [5]. Die umfassende Versorgung von Tumorpatienten besteht daher nicht nur aus dem medizinischen Teil der Behandlung, sondern auch aus dem Angebot psychologischer Unterstützung. Dieses anzunehmen, obliegt der Entscheidung des Patienten.

In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz psychischer Erkrankungen bei etwa 20% (4-Wochen-Prävalenz) [6]. Entsprechend einer Metaanalyse von 2010 sind psychische Belastungen bei Tumorpatienten deutlich stärker ausgeprägt [7]. Es leiden etwa 32% aller Krebspatienten unter psychischen Beschwerden [7]. Dies wurde mittels klinischer Interviews anhand der Kriterien für psychische Belastungen mit Krankheitswert der WHO festgestellt. Allerdings können Patienten auch psychisch belastet sein, ohne dass ihre Symptome den Diagnosekriterien einer psychischen Erkrankung entsprechen.

In einer Leipziger Studie wurden Tumorpatienten am zweiten oder dritten Tag der stationären Behandlung untersucht [8]. In der Phase der Akutbehandlung wies etwa ein Drittel der Befragten eine psychische Erkrankung, wie beispielsweise Depressionen, Angststörungen, affektive Störungen oder Belastungsstörungen, auf. Ein erhöhtes Risiko haben Patienten jüngeren Alters, weiblichen Geschlechts, geringen Einkommens, Patienten in aktueller chemotherapeutischer Behandlung, während der Diagnostik sowie Patienten mit bestimmten Tumorlokalisationen [8]. Nach Abschluss der primären Tumorbehandlung (Operation, Chemo-/ Radiotherapie), in der Phase der ambulanten Nachbehandlung, reduziert sich die Häufigkeit psychischer Störungen auf etwa 20% [5]. Im weiteren Verlauf nimmt die Progredienzangst eine besondere Stellung ein. Die Furcht vor dem erneuten Auftreten des Tumors bzw. vor dem Voranschreiten der Krebserkrankung empfindet etwa ein Drittel aller Patienten als „stark“ bzw. „sehr stark“ belastend [5].

Wie stellen sich psychische Belastungen bei Brustkrebspatientinnen bzw. Patientinnen mit gynäkologischer Tumorerkrankung dar? Diesbezüglich wurde 2009 in den Niederlanden eine Querschnittsuntersuchung an Brustkrebspatientinnen durchgeführt [9]. 36% der Patientinnen wiesen psychische Belastungen auf [9]. Diese waren innerhalb von zwei Jahren nach der operativen Behandlung des Brustkrebses höher als in den darauffolgenden zwei bis fünf Jahren [9]. Patientinnen, die zusätzlich zur Operation noch eine Radio- und/ oder Chemotherapie erhielten, zeigten höhere Werte bezüglich psychischer Belastungen als Patientinnen, deren Behandlung mit einer Operation beendet war. Häufig berichtete Probleme aller Frauen waren Fatigue (57%), Abfall der Muskelkraft (47%) und das Fehlen körperlicher Fitness (42%) [9].

In einer amerikanischen Querschnittstudie an Brustkrebspatientinnen wurden 42% der Teilnehmerinnen als psychisch belastet eingeschätzt, 16% sogar als extrem belastet [10]. Dieser Studie zufolge sollte bezüglich der psychosozialen Belastungen vier Gruppen besondere Beachtung geschenkt werden: Patientinnen, die in der Vergangenheit an einer Depression erkrankt waren; Frauen, die an einem Rezidivtumor leiden; Erwerbslose und Patientinnen, die nicht kaukasischer Abstammung sind [10].

In einer 2008 veröffentlichten Leipziger Untersuchung wurde der Verlauf von Angst und Depressivität bei Patientinnen mit Brustkrebs oder gynäkologischer Tumorerkrankung analysiert [11]. Die Patientinnen wurden zu vier Messzeitpunkten, zu Beginn und am Ende des Krankenhausaufenthaltes, sechs Monate sowie 12 Monate nach Entlassung, mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) befragt. Angst und Depressivität waren zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes am höchsten. Ein Jahr später waren die Depressivitätswerte wieder denen der Allgemeinbevölkerung angeglichen. Die Angstwerte blieben jedoch erhöht. Außerdem zeigte sich, dass sowohl die Behandlung mit Strahlen- und Chemotherapie, das Vergehen langer Zeit seit Diagnosestellung und niedriger Bildungsstand mit einem erhöhten Risiko einhergehen, dass psychische Belastungen über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben [11].

Im Anbetracht der Tatsache, dass psychische Belastungen im Rahmen einer Tumorerkrankung für den Einzelnen eine starke Beeinträchtigung darstellen, sollte jeder behandelnde Arzt für die Thematik sensibilisiert sein, die Sorgen und Ängste des Patienten wahrnehmen und bei Bedarf über entsprechende Hilfsangebote informieren.

Tumorassoziierte Fatigue

Fatigue beschreibt ein subjektives Gefühl unüblicher Müdigkeit, das sich auf den Körper (physisch), die Gefühle (affektiv) und die geistigen Funktionen (mental) auswirkt, das mehrere Wochen andauert und sich durch Ruhe und Schlaf nur unvollständig oder gar nicht beheben lässt [12]. In den kommenden Abschnitten werden Auswirkungen, Ursachen und Behandlungsoptionen tumorassoziiierter Fatigue dargelegt.

Klinisches Erscheinungsbild

Die durch Fatigue entstehenden Beschwerden werden von den Betroffenen unterschiedlich geschildert. Häufig wird von einem Leistungsknick in Verbindung mit quälender Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen berichtet [13]. Nach Schlaf oder Erholung bessert sich die Symptomatik nicht oder nur unzureichend. Dieser Beschwerdekomples tritt häufig bereits vor der Krebsdiagnose auf – als Leitsymptom der Tumorerkrankung [5].

Einer Studie von Arndt et al. an etwa 300 Brustkrebspatientinnen zufolge steht Fatigue im Vergleich zu Übelkeit/ Erbrechen, Durchfall, Obstipation, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Schmerzen, Luftnot, finanziellen Schwierigkeiten und Brust- bzw. Armbeschwerden im stärksten Zusammenhang zu gesundheitsbezogener Lebensqualität [14]. Es besteht ein breites Spektrum der Auswirkungen von Fatigue auf das Leben der Betroffenen und ihrer Angehörigen. Dieses reicht von geringer, vorübergehender Einschränkung über unzureichende Alltagsbewältigung mit ausgeprägtem Leidensdruck bis hin zur sozialen Isolation. Viele Patienten leiden zusätzlich unter Angst oder Depression [15]. Inwieweit Fatigue und Depression voneinander unabhängige Konstrukte sind, wird noch wissenschaftlich diskutiert [16; 17; 18]. Kuhnt et al. sprechen von voneinander unabhängigen Symptomkomplexen, die sich in ihren Erscheinungsformen überschneiden [19].

Tumorbedingte Erschöpfung manifestiert sich in den verschiedensten Lebensbereichen, beispielsweise in der Partnerschaft, in der Familie und im gesellschaftlichen Leben. Durch die ausgeprägte Erschöpfung kann es zum Verlust von Kontrollüberzeugungen und sozialem Rückzug kommen. Oktay et al. untersuchten Frauen, die nach einer Brustkrebserkrankung an Fatigue litten, hinsichtlich ihrer Herausforderungen im Familienleben. Die chronische Müdigkeit stellt einen dauerhaften Stressor dar. Betroffene sind teilweise nicht in der Lage, ihre vertrauten Rollen einzunehmen, sodass Rollenverteilungen neu erarbeitet werden müssen [20].

Beachtliche Auswirkungen hat Fatigue auch auf das berufliche Leben. An chronischer Müdigkeit Leidende sind weniger belastbar, müssen ihre Arbeitszeit reduzieren oder ganz aus

dem Arbeitsleben ausscheiden. Dies wiederum führt zu finanziellen und volkswirtschaftlichen Belastungen. Im Arzt-Patienten-Umgang hat Fatigue ebenfalls Gewicht, beispielsweise wirkt sie sich auf die Compliance des Patienten aus [21; 22; 23]. So können unter anderem Termine oder Therapieempfehlungen wegen der ausgeprägten Müdigkeit nicht wahrgenommen werden.

Ätiologie

Tumorassoziierte Fatigue kann als Vorbote einer Erkrankung, als Krankheitssymptom selbst oder auch als Folge der Tumorthherapie auftreten. Es wird von einem komplexen, multikausalen Bedingungsgefüge gesprochen, welches durch zahlreiche somatische und psychosoziale Faktoren beeinflusst wird [24].

Einige Autoren differenzieren zwischen primären und sekundären Ursachen. Unter ersteren werden Faktoren verstanden, welche direkt im Zusammenhang mit dem Tumor stehen, beispielsweise endokrine, hormonale, metabolische oder zirkulatorische Störungen (z.B. Elektrolytentgleisungen, reduzierte Sauerstofftransportmöglichkeit durch Anämie, Blutzuckerdysregulation, Gewichtsverlust). Sekundäre Ursachen liegen in den Folgen der Tumorerkrankung, deren Behandlung und der Nebenwirkungen dieser. Sie äußern sich beispielsweise in Immobilität, Schlafstörungen, Schmerzen, psychischen Belastungen bis hin zu depressiven Symptomen [1].

Pathophysiologisch gibt es verschiedene Erklärungsansätze, die sich gegenseitig bedingen oder beeinflussen. Es werden entzündliche Prozesse, aber auch Störungen biologischer Regelkreise, z.B. des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises, diskutiert [5].

Diagnostik

Fatigue von anderen Erkrankungen bzw. Alltagserscheinungen zu differenzieren, stellt eine Herausforderung der Diagnostik dar. Im Anamnesegespräch sollten detailliert die Beschwerden (Art, Ausprägung, zeitlicher Verlauf, individuelles Erleben) und mögliche Zusammenhänge mit dem Vegetativum (u.a. Schlafverhalten, Ernährung) erarbeitet werden [5]. Wichtig sind ebenfalls Schilderungen der Krankheitsvorgeschichte, bisheriger Therapien, der Leistungsfähigkeit im Alltag und psychischer Beschwerden. Neben der Diagnosefindung ist es ein Ziel des Gespräches, behandelbare Ursachen und Einflussfaktoren von Fatigue zu eruieren.

Vorgeschlagene ICD-Kriterien zur Diagnose tumorassoziiierter Fatigue können hinzugezogen werden. Diese wurden von der American Fatigue Coalition nach WHO-Richtlinien erstellt.

Als Screeninginstrumente können standardisierte Fragebögen genutzt werden. Vom reichlichen Angebot werden im deutschsprachigen Raum das Multidimensional Fatigue

Inventory (MFI) von Smets et al. [25] und der Fatigue Assessment Questionnaire (FAQ) von Glaus et al. [26] häufig verwendet. Ein neues 13-Item-Fatigue-Instrument wurde von der EORTC-Gruppe erarbeitet und im Jahr 2013 veröffentlicht [27].

Gibt es nach dem Anamnesegespräch und der körperlichen Untersuchung Anhaltspunkte für zugrundeliegende Funktionsstörungen, können apparative Untersuchungen, z.B. die Bestimmung von Laborwerten, die Diagnostik ergänzen.

Therapieoptionen

Vogelzang et al. untersuchten in einer Studie mit Tumorpatienten und Onkologen die Relevanz von Fatigue und Schmerzen sowie die Bedeutung von deren Therapie [28]. Es wurde eine deutliche Diskrepanz in den Urteilen festgestellt. Auf die Frage „Ist es wichtiger, Schmerzen oder Fatigue durch eine Behandlung zu lindern?“ antworteten 41% der Patienten mit Fatigue, während dies lediglich 5% der Onkologen als wichtiger einschätzten. Deren Augenmerk lag auf der Schmerztherapie [28]. Welche Therapiemöglichkeiten der tumorassoziierten Fatigue bestehen, wird im Folgenden dargestellt.

Auf der Basis einer vertrauensvollen und wertschätzenden Arzt-Patienten-Beziehung besteht der erste Therapieschritt zunächst in der umfassenden Aufklärung des Patienten über Fatigue, deren mögliche Ursachen, Folgen sowie Therapiemöglichkeiten (Psychoedukation). Häufig wird dies bereits als deutliche Entlastung empfunden [5]. Im Anschluss daran gilt es, ein optimales Behandlungskonzept für den Patienten zu erstellen. Grundsätzlich lässt sich zwischen kausaler und symptomatischer Therapie unterscheiden.

Ursächlich lassen sich beispielsweise die Anämie, Schmerzen oder Elektrolytverschiebungen, aber auch Komorbiditäten wie Depressionen oder Infektionen behandeln. Schlafstörungen können ebenfalls kausal mittels Schlafhygiene und ggf. medikamentöser Unterstützung therapiert werden. Im Bereich der symptomatischen Behandlung lässt sich zwischen medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie differenzieren [5].

Medikamentös kann mit Psychostimulanzien wie Methylphenidat gearbeitet werden. Es gibt Hinweise, dass Fatigue so verringert wird [29], allerdings unterliegen diese Medikamente in Deutschland dem Off-Label-Use bzw. der Verwendung in Studien. Unter Dexamethason tritt ebenfalls eine Reduktion der Fatigue-Symptomatik auf, dies wird jedoch wegen der Langzeitnebenwirkungen nur über etwa 14 Tage eingesetzt [30]. Langzeitstudien stehen diesbezüglich noch aus.

Es stehen zahlreiche nicht-medikamentöse symptomorientierte Behandlungsansätze zur Verfügung, beispielsweise körperliches Training. Es können sowohl Ausdauer- als auch Kraftübungen durchgeführt werden, welche sich an den Wünschen und Belastungsgrenzen der Patienten orientieren. Geeignete Sportarten sind Walking, Bewegungen im Wasser,

Fahrradfahren oder auch Spaziergehen. Körperliche Aktivität verringert die Fatigue-Belastung [31; 32]. Eine dänische Arbeitsgruppe veröffentlichte im Juni 2013 eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie über die Auswirkungen einer sechswöchigen sportlichen Betätigung auf Fatigue während laufender Chemotherapie [33]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 134, ohne sportliche Aktivität) konnte in der Gruppe, die sich neun Stunden pro Woche über einen Zeitraum von sechs Wochen sportlich betätigte (n = 135), eine signifikante Reduktion der Fatiguebelastung nachgewiesen werden. Es zeigte sich allerdings keine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität [33]. Eine spanische Studie an Brustkrebspatientinnen belegte 2013, dass sich durch sportliche Betätigung im Wasser tumorassoziierte Fatigue verbessert und es zur Kräftigung kommt [34].

Stellen psychische Beschwerden den Belastungsschwerpunkt durch Fatigue dar, sind psychosoziale und ggf. psychotherapeutische Interventionen nötig. Speziell durch Psychotherapie kann der Prozess der Krankheitsverarbeitung unterstützt werden. Kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze sollen den Patienten Zusammenhänge zwischen deren Beschwerden, der Bewertung dieser, daraus entstehender Befindlichkeiten und resultierender Verhaltensweisen aufzeigen [5]. Entspannungstherapien sowie Gedächtnistraining können die Behandlung unterstützen. In einer 2012 veröffentlichten Untersuchung zum Therapieeffekt von Akupunktur auf Fatigue bei Brustkrebspatientinnen konnte gezeigt werden, dass sich durch Akupunktur die Fatiguebelastung reduzieren lässt und es zu einer Verbesserung der Lebensqualität kommt [35].

Durch die Multikausalität von Fatigue muss deren Therapie vielseitig sowie an die individuellen Ausprägungen körperlicher, psychischer und mentaler Beschwerden angepasst sein. Nicht jeder Patient erfährt durch die aufgeführten Therapieoptionen Linderung seiner Müdigkeitsbeschwerden. In diesem Fall sind psychoedukative Maßnahmen von vordergründiger Bedeutung. Der Umgang mit der Fatigue-Belastung im Alltag ist Gegenstand dieser Behandlung. Ziele sind unter anderem das Erkennen von Belastungsgrenzen, das Einteilen der Kräfte sowie das Erlernen, bewusst Erholungs- und Genussphasen in den täglichen Rhythmus zu integrieren.

Fragebögen zu Fatigue

Es existieren über 40 Fragebögen, die Fatigue messen [36]. Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer psychometrischen Eigenschaften, Items, Skalen, Dimensionen sowie Tumorlokalisationen und Populationen, an denen sie getestet wurden. Die Mehrzahl davon ist multidimensional aufgebaut [36]. In unserer Studie verwendeten wir das Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) sowie die Fatigue-Skala des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30.

Die niederländischen Forscher Smets et al. entwickelten 1994 das Multidimensional Fatigue Inventory, um die Ausprägungen von Fatigue einzuschätzen. Es wurde an einer heterogenen Gruppe, bestehend aus Tumorkranken, die mittels Strahlentherapie behandelt wurden, unter Fatigue leidenden Patienten, Psychologie- und Medizinstudenten sowie Angehörigen des Militärs und jungen Ärzten, getestet [25]. Der Fragebogen besteht aus fünf Subskalen: allgemeine Fatigue, körperliche Fatigue, geistige Fatigue, verminderte Motivation und verminderte Aktivität. Zu jeder Subskala gehören vier Fragen mit je fünf Antwortmöglichkeiten. Es ergibt sich daher pro Subskala ein Wert zwischen vier und zwanzig. In unserer Studie nutzen wir zur Beschreibung hoher Fatigue-Werte den Summationsscore aller Subskalen und bilden in Anlehnung an Literatur von Singer et al. einen MFI-Grenzwert [37]. Dieser liegt in unserer Untersuchung bei ≥ 57 und drückt hohe Fatiguebelastung aus. Das MFI stellt einen international weit verbreiteten und validierten Fragebogen dar. Beispielsweise wurden kürzlich Normwerte des MFI für die Allgemeinbevölkerung Kolumbiens veröffentlicht [38]. Auch das brasilianische MFI besitzt zufriedenstellende psychometrische Eigenschaften [39].

Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer hat einen Lebensqualitätsfragebogen mit 30 Items entwickelt. Dieser beinhaltet unter anderem Fragen bezüglich dreier Symptome: Fatigue, Übelkeit/ Erbrechen und Schmerz [40]. Die Fatigue-Skala besteht aus drei Items mit je vier Antwortmöglichkeiten. In unserer Untersuchung vergleichen wir die Fatigue-Skala des EORTC mit der MFI-Summationsskala sowie den jeweiligen MFI-Subskalen.

Die EORTC-Fatigue-Skala korreliert sowohl zur MFI-Summationsskala als auch zu den jeweiligen Subskalen positiv. Es werden Korrelationskoeffizienten r von 0,39 bis 0,65 erreicht. Die stärkste Korrelation beider Fragebögen besteht zwischen der EORTC-Fatigue-Skala und dem MFI-Summationswert mit $r = 0,65$. Bezüglich der MFI-Subskalen zeigt sich die stärkste Korrelation von $r = 0,86$ zwischen MFI-Summationsscore und der Subskala allgemeine Fatigue. Dies zeigt, dass Fatigue im MFI-Summationsscore gut abgebildet wird. Der geringste Zusammenhang besteht zwischen der Subskala mentale Fatigue und der

EORTC-Fatigue-Subskala mit $r = 0,39$. Mentale Müdigkeit ist im EORTC-Fragebogen weniger repräsentiert als im MFI [41].

Bisherige Untersuchungen zu Verläufen von Fatigue

Die Verläufe von Fatigue werden sehr unterschiedlich beschrieben. In einer 2010 von Reinertsen et al. veröffentlichten norwegischen Längsschnittstudie wurden etwa 250 Brustkrebspatientinnen 2,5 – 7 Jahre nach Diagnosestellung (t1) sowie 2,5 – 3 Jahre nach der Erstbefragung (t2) hinsichtlich ihrer Fatiguebelastung untersucht [42]. Ein Drittel der Patientinnen berichtete von Fatigue zu t1, 39% zu t2. Reinertsen et al. zeigten, dass die momentane psychische Belastung der Patientinnen, ein erhöhter BMI sowie Unwohlsein am Behandlungsort mit Fatigue assoziiert sind und Prädiktoren für anhaltende Fatigue darstellen [43]. Individuelle Verläufe von Fatigue wurden nicht untersucht.

Rüffer et al. legten in einer Kölner Studie an Patienten, die zum Befragungszeitpunkt im Mittel fünf Jahre krankheitsfrei vom Hodgkin-Lymphom waren, dar, dass deren Fatiguewerte deutlich höher lagen als die der Allgemeinbevölkerung [43].

Eine amerikanische Untersuchung von Gerber et al. an Brustkrebspatientinnen im Jahr 2010 beschrieb einen Anstieg der Fatiguebelastung über einen Zeitraum von neun Monaten nach Erstbefragung [45]. Die Arbeitsgruppe um Gerber belegte, ähnlich wie die Gruppe um Reinertsen, einen Zusammenhang erhöhter Fatiguewerte mit erhöhtem BMI ($>25\text{kg/m}^2$), erhöhter Leukozytenzahl, gesteigertem Oberschenkelumfang sowie verminderter körperlicher Aktivität [44].

Brix et al. zeigten 2009, dass die Fatiguemittelwerte vom Beginn bis zum Ende einer Strahlentherapie ansteigen. Die Stichprobe bestand aus etwa 200 Patienten und war sehr heterogen. Ausschlusskriterien waren primäre Hirntumore sowie Hirnmetastasierungen. Etwa die Hälfte der Stichprobe war durch Brustkrebspatientinnen repräsentiert. Der Anstieg der Fatiguewerte im Verlauf konnte am besten durch bereits bestehende Fatigue zu Beginn der Strahlentherapie vorausgesagt werden [45].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass relativ wenig über Verläufe von Fatigue bekannt ist. Wovon ist das Persistieren von Fatigue abhängig? Gibt es Unterschiede zwischen Männern und Frauen? Welche Faktoren beeinflussen Fatigue positiv? Diese und ähnliche Fragen sollten im Interesse der Betroffenen künftig Gegenstand weiterer Forschung sein. Einen Beitrag liefert die vorliegende Längsschnittuntersuchung, besonders im Hinblick auf die Evaluation der Vorhersehbarkeit von Fatigue.

Literaturverzeichnis

- 1 Kuhnt, S., Ehrensperger, C., Singer, S., Hofmeister, D., Papsdorf, K., Weis, J. et al. (2011): Prädiktoren tumorassoziierter Fatigue. *Psychotherapeut*, 56, 216–223.
- 2 Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013): *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Ausg. Berlin: k. A.
- 3 Baltzer, J. (2000): *Praxis der Frauenheilkunde – Praxis der gynäkologischen Onkologie. Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Bd. 3. Stuttgart: Thieme.
- 4 Wittekind, C. (2013): *TNM-Supplement – Erläuterungen zur einheitlichen Anwendung*. 4. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.
- 5 Weis, J., Brähler, E. (2013): *Psychoonkologie in Forschung und Praxis*. Stuttgart: Schattauer.
- 6 Jacobi, F., Wittchen, H.-U., Höltling, C. et al. (2004): Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*, 34, 597 – 611.
- 7 Singer, S., Das-Munshi, J., Brähler, E. (2010): Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care – a meta-analysis. *Annals of Oncology*, 21, 925 – 930.
- 8 Singer, S., Bringmann, H., Hauss, J., Kortmann, R.-D., Köhler, U., Krauß, O., Schwarz, R. (2007): Häufigkeit psychischer Begleiterkrankungen und der Wunsch nach psychosozialer Unterstützung bei Tumorpatienten im Akutkrankenhaus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132, 2071–2076.
- 9 Amstel, F. K., Berg, S. W., Laarhoven, H. W. M., Gielissen, M. F. M., Prins, J. B., Ottevanger, P. B. (2013): Distress screening remains important during follow-up after primary breast cancer treatment. *Supportive Care in Cancer*, 21, 2107–2115.
- 10 Agarwal, J., Powers, K., Pappas, L., Buchmann, L., Anderson, L., Gauchay, L., Rich, A., (2013): Correlates of elevated distress thermometer scores in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 21, 2125–2136.
- 11 Schwarz, R., Krauss, O., Höckel, M., Meyer, A., Zenger, M., Hinz, A. (2008): The course of anxiety and depression in patients with breast cancer and gynaecological cancer. *Breast Care*, 3, 417–422.
- 12 Aulbert, E., Nauck, F., Radbruch, L. (2012): *Lehrbuch der Palliativmedizin*. Stuttgart: Schattauer.
- 13 Radbruch, L., Strasser, F., Elsner, F., Goncalves, J. F., Loge, J., Kaasa, S. et al. (2008): Fatigue in palliative care patients – an EAPC approach. *Palliative Medicine*, 22, 13–32.
- 14 Arndt, V., Stegmaier, C., Ziegler, H., Brenner, H. (2006): A population-based study of the impact of specific symptoms on quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis. *Cancer*, 107, 2496–2503.
- 15 Brown, L. F.; Kroenke, K. (2009): Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics*, 50, 440–447.
- 16 Kim, S. H., Son, B. H., Hwang, S. Y., Han, W., Yang, J.-H., Lee, S., Yun, Y. H. (2008): Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates and association with quality of life. *Journal of Pain and Symptom Management*, 35, 644–655.
- 17 Romito, F., Montanaro, R., Corvasce, C., Di Bisceglie, M., Mattioli, V. (2008): Is cancer-related fatigue more strongly correlated to haematological or to psychological factors in cancer patients? *Supportive Care in Cancer*, 16, 943–946.

- 18 Goldstein, D., Bennett, B., Friedlander, M., Davenport, T., Hickie, I., Lloyd, A. (2006): Fatigue states after cancer treatment occur both in association with, and independent of, mood disorder: a longitudinal study. *BMC Cancer*, 6, 240.
- 19 Kuhnt, S., Brähler, E. (2010): Tumorassoziierte Fatigue. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 60, 402–411.
- 20 Oktay, J. S.; Bellin, M. H., Scarvalone, S., Appling, S., Helzlsouer, K. J. (2011): Managing the impact of posttreatment fatigue on the family: Breast cancer survivors share their experiences. *Families, Systems & Health*, 29, 127–137.
- 21 Curt, G. A. (2000): Impact of fatigue on quality of life in oncology patients. *Seminars in Hematology*, 37, 14–17.
- 22 Stone, P., Richardson, A., Ream, E., Smith, A. G., Kerr, D. G., Kearney, N. (2000): Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Annals of Oncology*, 11, 971–975.
- 23 Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., Morrow, G. R. (2007): Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The Oncologist*, 12, 4–10.
- 24 Schwarz, R., Singer, S. (2008): *Einführung Psychosoziale Onkologie*. München: E. Reinhardt.
- 25 Smets, E. M. A., Garssen, B., Bonke, B., Haes, J.C.J.M de (1995): The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39, 315–325.
- 26 Beutel, M. E., Hinz, A., Albani, C., Brähler, E. (2006): Fatigue assessment questionnaire: standardization of a cancer-specific instrument based on the general population. *Oncology*, 70, 351–357.
- 27 Weis, J., Arraras, J. I., Conroy, T., Efficace, F., Fleissner, C., Görög, A. et al. (2013): Development of an EORTC quality of life phase III module measuring cancer-related fatigue (EORTC QLQ-FA13). *Psycho-Oncology*, 22, 1002–1007.
- 28 Vogelzang, N. J., Breitbart, W., Cella, D. et al. (1997): Patient, caregiver and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *Seminars in Hematology*, 34, 4–12.
- 29 Carroll, J. K., Kohli, S., Mustian, K. M., Roscoe, J. A., Morrow, G. R. (2007): Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue. *The Oncologist*, 12, 43–51.
- 30 Yennurajalingam, S., Frisbee-Hume, S., Palmer, J. L., Delgado-Guay, M. O., Bull, J., Phan, A. T. et al. (2013): Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 3076–3082.
- 31 Cramp, F., Daniel, J. (2008): Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, 1–38.
- 32 Heim, M. E.; Elsner v. d. Malsburg, M.-L., Niklas, A. (2007): Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients with tumor-related chronic fatigue. *Onkologie*, 30, 429–434.
- 33 Andersen, C., Rørth, M., Ejlersen, B., Stage, M., Møller, T., Midtgaard, J. et al. (2013): The effects of a six-week supervised multimodal exercise intervention during chemotherapy on cancer-related fatigue. *European Journal of Oncology Nursing*, 17, 331–339.
- 34 Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Cuesta-Vargas, A. I., del Moral-Avila, R., Fernández-de-las-Peñas, C., Arroyo-Morales, M. (2013): The effectiveness of a deep water

- aquatic exercise program in cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94, 221–230.
- 35 Molassiotis, A., Bardy, J., Finnegan-John, J., Mackereth, P., Ryder, D. W., Filshie, J. et al. (2012): Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 4470–4476.
 - 36 Seyidova-Khoshknabi, D., Davis, M. P., Walsh, D. (2011): Review article: a systematic review of cancer-related fatigue measurement questionnaires. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 28, 119–129.
 - 37 Singer, S., Kuhnt, S., Zwerenz, R., Eckert, K., Hofmeister, D., Dietz, A. et al. (2011): Age- and sex-standardised prevalence rates of fatigue in a large hospital-based sample of cancer patients. *British Journal of Cancer*, 105, 445–451.
 - 38 Hinz, A., Barboza, C. F., Barradas, S., Körner, A., Beierlein, V., Singer, S. (2013): Fatigue in the general population of Colombia – normative values for the multidimensional fatigue inventory MFI-20. *Onkologie*, 36, 403–407.
 - 39 Baptista, R. L. R., Biasoli, I., Scheliga, A., Soares, A., Brabo, E., Morais, J. C. et al. (2012): Psychometric properties of the multidimensional fatigue inventory in Brazilian Hodgkin's lymphoma survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, 44, 908–915.
 - 40 Cheng, J., Liu, B., Zhang, X., Zhang, Y., Lin, W., Wang, R. et al. (2011): The validation of the standard Chinese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30) in pre-operative patients with brain tumor in China. *BMC Medical Research Methodology*, 11, 56.
 - 41 Vollrath, M., Zenger, M., Singer, S., Einkenkel, J., Hinz, A. (2013): The course of fatigue in patients with gynecologic and breast cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, 24, 280–286.
 - 42 Reinertsen, K. V., Cvancarova, M., Loge, J. H., Edvardsen, H., Wist, E., Fosså, S. D. (2010): Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*, 4, 405–414.
 - 43 Rüffer, J. U., Flechtner, H., Tralls, P., Josting, A., Sieber, M., Lathan, B., Diehl, V. (2003): Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *European Journal of Cancer*, 39, 2179–2186.
 - 44 Gerber, L. H., Stout, N., McGarvey, C., Soballe, P., Shieh, C., Diao, G. et al. (2011): Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 19, 1581–1591.
 - 45 Brix, C., Schleußner, C., Füller, J., Röhrig, B., Strauß, B. (2009): Fatigue und deren Determinanten in der Radioonkologie. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 59, 42–49.

Sprachliche Gleichstellung

Personen- und Funktionsbezeichnungen gelten jeweils in weiblicher und männlicher Form.

2. Publikation

Vollrath, M., Zenger, M., Singer, S., Eienkel, J., Hinz, A. (2013):
The course of fatigue in patients with gynecologic and breast cancer.
Journal of Gynecologic Oncology, Vol. 24, No. 3: 280–286.
Journal Impact Factor 2012 (Ausgabe 2013): 1,730.

The course of fatigue in patients with gynecologic and breast cancer

Marie Vollrath¹, Markus Zenger¹, Susanne Singer², Jens Einenkel³, Andreas Hinz¹

¹Department of Medical Psychology and Medical Sociology, University of Leipzig, Leipzig; ²Institute of Medical Biometry, Epidemiology and Informatics, University of Mainz, Mainz; ³Department of Gynecology and Obstetrics, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Objective: The objective of this study is to examine the course of fatigue in female cancer patients during the first months after treatment.

Methods: We examined a sample of 110 patients suffering from gynecological or breast cancer. Fatigue was assessed with two questionnaires, the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) and the fatigue scale of the quality of life questionnaire European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30). Participants were tested during their stay in the hospital (t1), two weeks after discharge (t2), and three months after discharge (t3).

Results: Fatigue in the patients' sample was markedly higher than the general population reference values. At t1, the effect sizes are $d=0.81$ (MFI) and $d=1.21$ (EORTC QLQ-C30 fatigue scale). Age and tumor stage had no significant influence on fatigue, but patients with a long time since diagnosis had higher fatigue levels than patients with a shorter time since diagnosis. From t1 to t3, fatigue mean scores decreased. The correlations between the t1 and the t3 fatigue scores were weak, with correlation coefficients of only about 0.30.

Conclusion: Though the mean scores of fatigue, averaged across all patients, decreased over the first three months, the individual courses could not be predicted from the t1 score.

Keywords: Change, Fatigue, Psychological wellbeing, Psycho-oncology, Quality of life

INTRODUCTION

Fatigue is "a persistent, subjective sense of tiredness related to cancer or cancer treatment that interferes with usual functioning" [1]. This is one of the most frequent symptoms of cancer [2]; some studies report prevalence rates of 70% to 100% of cancer patients affected by cancer-related fatigue [3-6]. About 30% of cancer survivors report fatigue even years after the treatment [7,8]. Cancer-related fatigue often remains undetected by

health professionals, and physicians often underestimate its prevalence and impact [9].

Though the importance of fatigue is generally accepted, little is known about the patterns of fatigue over the course of treatment. Singer et al. [10] report a general increase of fatigue during the hospital stay (from admission to discharge) and thereafter a decrease over the next half-year, with very similar patterns for women suffering from breast, ovaries, cervix, endometrium, and vulva cancer. Even if studies report changes of mean values during and after treatment, those studies generally do not report the frequencies of individual patterns or the temporal stability of the fatigue assessments. Furthermore, only few studies compared the fatigue scores of cancer patients with adjusted reference values from the general population.

There are numerous questionnaires available for measur-

Received Mar 26, 2013, Revised Apr 23, 2013, Accepted May 3, 2013

Correspondence to: Andreas Hinz

Department of Medical Psychology and Medical Sociology, University of Leipzig, Philipp-Rosenthal-Street 55, 04103 Leipzig, Germany. Tel: +49-341-9718820, Fax: +49-341-9718809, E-mail: andreas.hinz@medizin.uni-leipzig.de

Copyright © 2013. Asian Society of Gynecologic Oncology, Korean Society of Gynecologic Oncology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

www.ejgo.org

ing fatigue. A recent systematic review [11] identified and compared 40 of these that are specific to cancer-related fatigue. Among the most often used instruments are the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) [12] and the fatigue scale of the quality of life questionnaire European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) [13]. In this study, we used and compared both of these. The aims of this study were 1) to describe the course of fatigue in cancer patients suffering from breast cancer and gynecological cancer, 2) to identify factors that predict fatigue, 3) to assess the relationship between the two fatigue scales (MFI and EORTC QLQ-C30 fatigue scale), and 4) to determine the temporal stability of fatigue.

MATERIALS AND METHODS

1. Sample of cancer patients

Between September 2007 and November 2008, a sample of 215 patients treated for gynecological and breast cancer was examined in the Department of Gynecology and Obstetrics at a major German university. Criteria for inclusion were: minimum age of 18 years, histologically proven carcinoma, and sufficient command of the German language. Information on potential study participants was obtained from the hospital's internal electronic registration system. Trained interviewers introduced the potential participants to the objectives of the study and asked them to give informed consent. The examination included three time points: during the patients' hospital stay (t1), two weeks after discharge (t2), and three months (t3) after discharge from hospital. The t2 and t3 examinations were conducted by mail. The most frequent cancer types in this examination were: cervix uteri (n=49), breast (n=19), and ovary (n=16). Further details are given in Table 1. In this study there was no management strategy for fatigue in the protocol. The treatment and the psychosocial support was as usual. The study was approved by the Ethics Committee of the Leipzig University.

2. Sample of the general population

In order to compare the mean values of the patients with mean scores derived from the general population, we selected a subsample of women with a nearly equal age distribution who had taken part in a representative survey, conducted in 1998. The sample size of this subsample was n=968, with a mean age of 53.8 years. Normative data from the total sample (n=2,037) are already published for the MFI [14] and for the fatigue scale of the EORTC QLQ-C30 [15].

3. Questionnaires

Sociodemographic and cancer-related parameters were obtained, and the following questionnaires were adopted.

1) Multidimensional Fatigue Inventory

The MFI was developed to assess fatigue in cancer patients

Table 1. Sociodemographic and cancer related characteristics of the study population

	Respondents (n=110)	Non-respondents (n=105)	Total (n=215)
Age (yr), mean±SD		62.9±13.1	58.2±13.4
Tumor location			
Cervix uteri	49 (44.5)	25 (23.8)	74 (34.5)
Breast	19 (17.3)	32 (30.5)	51 (23.8)
Ovary	16 (14.5)	18 (17.1)	34 (15.8)
Corpus uteri	10 (9.1)	18 (17.1)	28 (13.0)
Vulva	7 (6.4)	2 (1.9)	9 (4.1)
Vagina	5 (4.5)	3 (2.9)	8 (3.7)
Retroperitoneum	3 (2.7)	2 (1.9)	5 (2.3)
Tube	1 (0.9)	5 (4.8)	6 (2.8)
Tumor stage			
I	39 (35.5)	21 (20.0)	60 (27.9)
II	32 (29.1)	11 (10.5)	43 (20.0)
III	16 (14.5)	40 (38.1)	56 (26.1)
IV	19 (17.3)	29 (27.6)	48 (22.3)
Missing	4 (3.6)	4 (3.8)	8 (3.7)
Disease status			
Initial	102 (92.7)	97 (92.4)	199 (92.6)
Recurrent	8 (7.3)	8 (7.6)	16 (7.4)
Therapy			
Surgery	85 (77.3)		
Radiation	30 (27.3)		
Chemotherapy	52 (47.3)		
Hormone therapy	8 (7.3)		
Time since diagnosis (mo)			
≤2	62 (56.4)		
>2	48 (43.6)		
Living with partner			
No	38 (34.5)		
Yes	71 (64.5)		
Missing	1 (0.9)		
Education (yr)			
≤8	26 (23.6)		
9–11	49 (44.5)		
≥12	26 (23.6)		
Missing	9 (8.2)		

[12] and has good psychometric properties [16,17]. It includes the subscales general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced motivation, and reduced activity. Each subscale consists of four items with five possible answers. The resulting scores are within the range from 4 to 20. Although the original test authors did not explicitly recommend summarizing the five subscales to arrive at a total score, doing this is useful for reliably assessing general fatigue levels [18]. In this study, we used the cut-off 57+ for the description of high levels of fatigue [18]. According to previous papers on MFI cut-offs, this cut-off falls at the 75th percentile [10,19]. The German version of the MFI was validated in a large sample of cancer patients [10].

2) EORTC QLQ-C30

The fatigue scale of the 30-item EORTC QLQ-C30 [13] consists of three items, each with four answer options. One item example is the question "Were you tired?" with the possible answers "not at all," "a little," "quite a bit," and "very much". All scales of the EORTC QLQ-C30 are linearly transformed to reach the scale range 0–100.

In addition to the instruments measuring fatigue, we also used the following questionnaires: the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [20], the Life Orientation Test (LOT-R) [21], the quality of life instrument SF-8 [22], and the life satisfaction questionnaire (FLZ) [23].

4. Data analysis

Effect sizes d were calculated according to Cohen [24] to assess group mean differences between patients and controls (general population). Significance tests of the group differ-

ences were performed with t-tests. Pearson correlations were used to express the association among the fatigue scales and between fatigue scales at different time points. Statistics were calculated with PWSW ver. 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Sociodemographic and clinical data of the sample are presented in Table 1. Data from 110 patients, 51% of the potentially eligible 215 patients, were available at t1. At the following time points, this number changed to 96 (t2) and 104 (t3) (Fig. 1).

1. The course of fatigue from t1 to t3

Fatigue mean scores are given in Table 2. Measured with the MFI, fatigue diminishes from t1 to t3, but the mean values of the patients remain higher than the mean score of the general population. Fig. 1 illustrates that the decline is similar for all five subscales of the MFI. Measured with the fatigue scale of the EORTC QLQ-C30, there is a small increase from t1 to t2, followed by a decline at t3. As with the MFI, the patients' mean scores, even at t3, remain higher than those of the general population. All mean score differences between the patients and the controls are statistically significant with $p < 0.001$. The effect sizes of the differences between the patients and the control group (CG) are as follows: MFI total score: d (patients-t1, CG)=0.81; d (patients-t2, CG)=0.71; d (patients-t3, CG)=0.33; the corresponding effect sizes of the EORTC fatigue subscale are: d (patients-t1, CG)=1.21; d (patients-t2, CG)=1.36, and d (patients-t3, CG)=1.06.

Since the sample comprised multiple tumor locations, we also calculated fatigue mean scores for the largest homogenous subsample (patients with cervix uteri cancer, $n=49$). The mean scores for t1, t2 and t3 were as follows: 59.6, 56.2, and 50.3 (MFI sum score) and 53.1, 53.7 and 47.7 (EORTC QLQ-C30 fatigue mean score).

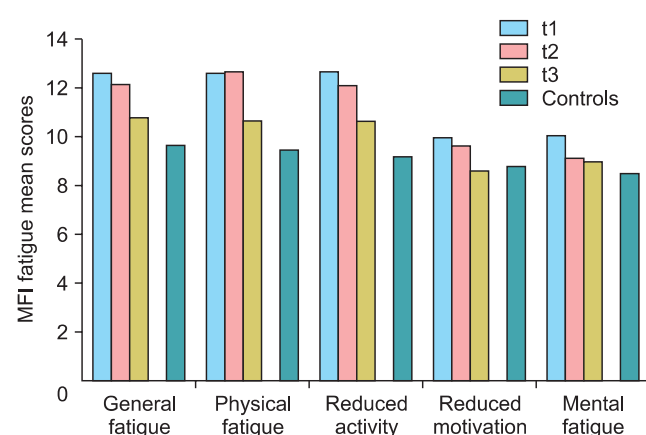


Fig. 1. Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) fatigue mean scores for patients and controls (general population). t1, stay at hospital; t2, two weeks after discharge; t3, three months after discharge.

Table 2. Mean values of the MFI (total score) and the fatigue scale of the EORTC QLQ-C30

Variable, mean±SD	Patients			Controls
	t1	t2	t3	
MFI sum score	57.2±17.0	55.5±16.1	49.3±16.5	43.8±16.5
EORTC fatigue	48.9±33.0	52.5±23.4	45.5±25.3	20.7±23.4

EORTC QLQ-C30, fatigue scale of the quality of life questionnaire European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory; t1, stay at hospital; t2, two wk after discharge; t3, three mo after discharge.

2. The influence of age, tumor stage, and time since diagnosis on fatigue

Age has no significant influence on fatigue in the patient sample. Younger women report slightly more fatigue on all scales of the MFI and the EORTC QLQ-C30, but none of these differences reach the 5% significance level.

Tumor stage does not significantly affect fatigue either. The mean scores of stages 1 and 2 are slightly (non-significantly) lower than those of stages 3 and 4.

Time since diagnosis is related to fatigue in the following way. If the time since diagnosis is long (>2 months), the fatigue scores of reduced activity and reduced motivation are significantly higher than in patients with a shorter time since diagnosis.

Since there were only eight patients with recurrent tumors, we only report their fatigue mean values (for t1, t2, and t3, respectively) without statistical analysis: 54.1, 55.2, and 48.6 (MFI sum score) and 50.0, 50.0, and 42.9 (EORTC QLQ-C30 fatigue mean score) (Table 3).

3. Correlations among the fatigue scales

Table 4 shows that all subscales of the MFI are positively interrelated, with correlation coefficients between 0.42 and 0.83. The association between the EORTC fatigue scale and the MFI total score is high ($r=0.65$). All correlations in Table 4 are statistically significant with $p<0.01$.

4. Relationship between fatigue and other psychological scales

Among the questionnaires used in this study, depression (HADS) is most strongly associated with fatigue; the relationship is highest for the MFI total score (Table 5). Fatigue is associated with the physical component PCS of the FS-8 more strongly than with the mental component MCS.

5. Temporal stability of the fatigue scales and changes of individual fatigue levels

The correlations between t1 and t3 (3 month interval) are about 0.30 for the MFI total score and the EORTC fatigue

Table 3. Fatigue mean scores (t1). Differences with regard to age, tumor stage, and time since diagnosis

	Age (yr)			Stage			Time since diagnosis (mo)		
	<54	≥54	p-value	I-II	III-IV	p-value	≤2	>2	p-value
MFI general fatigue	12.7	11.9	0.380	11.7	13.2	0.066	11.8	12.9	0.178
MFI physical fatigue	12.8	12.2	0.460	12.2	12.9	0.490	11.8	13.2	0.099
MFI reduced activity	13.1	12.2	0.291	12.3	13.0	0.469	11.8	13.5	0.039*
MFI reduced motivation	10.1	9.7	0.646	10.0	9.6	0.532	9.1	10.8	0.023*
MFI mental fatigue	10.7	9.3	0.087	10.0	9.7	0.656	10.0	10.1	0.921
MFI total score	59.4	55.1	0.242	56.0	58.4	0.578	54.3	60.7	0.061
EORTC fatigue	53.5	44.2	0.151	44.0	56.5	0.072	44.3	54.9	0.096

EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory.

* $p<0.05$.

Table 4. Correlations among the fatigue scales at t1

	MFI general fatigue	MFI physical fatigue	MFI reduced activity	MFI reduced motivation	MFI mental fatigue	MFI total	EORTC fatigue
MFI general fatigue	-	0.71	0.74	0.52	0.60	0.86	0.60
MFI physical fatigue		-	0.83	0.56	0.42	0.87	0.62
MFI reduced activity			-	0.62	0.52	0.91	0.59
MFI reduced motivation				-	0.49	0.76	0.47
MFI mental fatigue					-	0.73	0.39
MFI total score						-	0.65
EORTC fatigue							-

All correlation coefficients are statistically significant with $p<0.01$.

EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory.

Table 5. Correlations between fatigue scales and other constructs

	HADS anxiety	HADS depression	LOT optimism	SF-8 PCS	SF-8 MCS	FLZ
MFI general fatigue	0.27**	0.53**	−0.27**	−0.45**	−0.31**	−0.41**
MFI physical fatigue	0.14	0.44**	−0.23*	−0.57**	−0.23*	−0.42**
MFI reduced activity	0.18	0.52**	−0.21*	−0.47**	−0.26**	−0.38**
MFI reduced motivation	0.36**	0.61**	−0.35**	−0.46**	−0.44**	−0.35**
MFI mental fatigue	0.54**	0.54**	−0.31**	−0.23*	−0.48**	−0.40**
MFI total score	0.35**	0.63**	−0.33**	−0.53**	−0.41**	−0.49**
EORTC fatigue	0.06	0.41**	−0.25**	−0.44**	−0.21*	−0.36**

EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FLZ, questions on life satisfaction; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; LOT, Life Orientation Test; MCS, mental component summary; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory; PCS, physical component summary. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 6. Temporal stability of the fatigue scales

	t1–t2		t1–t3		t2–t3	
	r	p-value	r	p-value	r	p-value
MFI general fatigue	0.40	<0.001	0.34	<0.001	0.54	<0.001
MFI physical fatigue	0.27	0.011	0.24	0.017	0.60	<0.001
MFI reduced activity	0.20	0.057	0.15	0.131	0.60	<0.001
MFI reduced motivation	0.41	<0.001	0.40	<0.001	0.64	<0.001
MFI mental fatigue	0.41	<0.001	0.41	<0.001	0.63	<0.001
MFI total score	0.39	<0.001	0.30	0.005	0.67	<0.001
EORTC fatigue	0.46	<0.001	0.29	0.005	0.55	<0.001

EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory; t1, stay at hospital; t2, two weeks after discharge; t3, three months after discharge.

score, corresponding to 9% explained variance (Table 6). The correlations are higher between adjacent time points (t1–t2 and t2–t3), the highest coefficients appearing between t2 and t3 (all r coefficients greater than 0.5).

When the temporal stability was described in terms of changes between the dichotomous MFI fatigue categories, the following frequencies were obtained. Of the patients who participated both at t1 and t3 ($n=98$), 51 had no fatigue at t1. The majority of these (34 patients, 67%) remained in this category and 17 patients (33%) reported fatigue at t3. Of the 47 patients categorized as fatigued at t1, 23 patients (49%) remained fatigued, and 24 patients (51%) no longer reported fatigue at t3. That is, 42% of the patients changed their fatigue category from t1 to t3. The corresponding percentages from adjacent time points were 37% (t1 to t2) and 28% (t2 to t3). Since there are no cut-offs for the EORTC QLQ-C30 fatigue scale, such frequencies cannot be calculated for this scale.

DISCUSSION

Cancer patients' mean fatigue levels are high. Both question-

naires, the MFI and the Fatigue scale of the EORTC QLQ-C30, confirmed that at t1, during the patients' hospital stay, the fatigue level was about one standard deviation higher than the levels of the general population. The MFI mean score at t1 ($M=57.2$) is nearly identical to the cutoff (57), indicating that almost every other patient suffers from fatigue according to this criterion. This result is similar to those obtained in other studies [10,19].

Since the MFI comprises five scales, it is possible to detect the fatigue domains most responsible for this high fatigue level. Fig. 1 shows that the differences between the patients and the controls are large for the physical facets of fatigue (general fatigue, physical fatigue and reduced activity), while the mental facets (reduced motivation and mental fatigue) are less affected. Lower fatigue levels are found three months after hospital discharge. This is in contrast to the results of a recent study [25] that found an increase of fatigue with time. This difference may be due to the higher percentage of patients receiving chemotherapy and radiotherapy in the latter examination.

Tumor stage had no statistically significant influence on fatigue, though patients with stages III and IV showed slightly

higher mean scores than patients with stage I or II in most fatigue dimensions. Unfortunately, the sample sizes were too small for more detailed analyses. A study with cancer survivors [19] also failed to detect statistically significant relationships between tumor stage and fatigue (measured with the MFI), while in a larger sample Singer et al. [10] found highest fatigue scores (MFI general fatigue scale) for patients with stage IV, followed by stage I. The eight patients with recurrent disease in our study had similar fatigue levels as the patients with initial diseases, but statistical conclusions cannot be derived from this small sample.

The decline of fatigue over the course of the examination was more pronounced when fatigue was measured with the MFI than with EORTC QLQ-C30. It remains uncertain what the reasons for this are, but one should be aware that the results could vary from one fatigue assessment instrument to the next. The correlation between the two fatigue scales, MFI sum score and the Fatigue scale of the EORTC QLQ-C30, is $r=0.65$; the corresponding $r^2=0.42$ indicating that one instrument explains less than 50% of the variance of the other questionnaire. From a psychometric view, one might assume that the 20-item instrument MFI has better psychometric properties than the 3-item instrument EORTC QLQ-C30 Fatigue scale. The correlations with the other questionnaires, given in Table 5, indicate a higher convergent validity of the MFI sum score, but the criterion validity, the ability to distinguish between cancer patients and the general population (Table 2), is similar for both questionnaires.

The most important result of the study was the low association between the fatigue scores at the different time points. While Fig. 1 might suggest that the fatigue decline over the three months interval is valid for each patient, the low correlations between the t1 and the t3 values prove that it is nearly impossible to predict t3 fatigue value based on the t1 values obtained in the hospital. Both fatigue questionnaires show a correlation $r(t1, t3)$ of about 0.30, indicating that less than 10% ($r^2=0.09$) of the t3 variance is explained by the t1 value. The similarity of the correlations (0.29 and 0.30) for the two questionnaires indicates a certain degree of generalizability of this result. About every third patient who was not fatigued at t1 ($MFI \leq 57$) reaches the fatigue criterion (57+) at t3. On the other hand, every second patient characterized as not fatigued at t1 will move into the other category by t3.

The association between t2 and t3, however, is much stronger, with correlations in the range of 0.6. That means, that it is better to predict the fatigue level of three months later with that of two weeks after discharge. Fatigue levels appear to be more fluid in the 14 days immediately following hospital discharge than they are in the 10 weeks after that. It is difficult

to compare this result with other studies since most studies only report mean score changes, which do not even hint at the amount of change experienced at the individual level.

Some limitations of this study should be mentioned. Not all patients filled in the questionnaire at t1, t2, and t3. If we had restricted our analysis to those patients with complete data sets, patients with a bad prognosis would have had a lower chance of being included in the sample. This would have led to a bias towards over-optimistic evaluations of the fatigue levels. For comparisons between both questionnaires and correlations with other questionnaires, it was useful to include all available patients. Furthermore, in our sample patients with very high fatigue levels may be underrepresented. We assume that the fatigue mean score would be even higher if all eligible patients had taken part. The cut-off value used in this study may be a matter of debate. Therefore, the comparison between patients and the general population was performed on the basis of mean scores.

Which fatigue scale can be recommended? Both scales used in this paper were of similar psychometric quality. Recently, an EORTC research group developed a new 13-item fatigue questionnaire that can be used in combination with the EORTC QLQ-C30 [26]. However, it is also helpful to have normative data for the fatigue instruments to assess the global burden of fatigue in patient groups. For the EORTC QLQ-C30, a difference of 10 is often assumed to be clinically important [27]; the difference between the patients' values at t1 and the mean score of the general population ($\text{diff}=28.2$) is nearly three times the value of this threshold.

Physicians should be aware that their impression of the patients' fatigue state in the hospital is not a sufficient basis for making a prognosis about how fatigued they will feel in a three months time.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:151-61.
2. Bruera E, Yennurajalingam S. Challenge of managing cancer-related fatigue. *J Clin Oncol* 2010;28:3671-2.
3. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet*

- 2003;362:640-50.
4. Curt GA. Impact of fatigue on quality of life in oncology patients. *Semin Hematol* 2000;37(4 Suppl 6):14-7.
5. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1555-63.
6. Weis J. Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011; 11:441-6.
7. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G; Fatigue Coalition. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001;19: 3385-91.
8. Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P, Josting A, Sieber M, Lathan B, et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003;39:2179-86.
9. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 1997;34(3 Suppl 2):4-12.
10. Singer S, Kuhnt S, Zwerenz R, Eckert K, Hofmeister D, Dietz A, et al. Age- and sex-standardised prevalence rates of fatigue in a large hospital-based sample of cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105:445-51.
11. Seyidova-Khoshknabi D, Davis MP, Walsh D. Review article: a systematic review of cancer-related fatigue measurement questionnaires. *Am J Hosp Palliat Care* 2011;28:119-29.
12. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39:315-25.
13. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
14. Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie* 2003;26:140-4.
15. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer* 2001;37:1345-51.
16. Hagelin CL, Wengstrom Y, Runesdotter S, Furst CJ. The psychometric properties of the Swedish Multidimensional Fatigue Inventory MFI-20 in four different populations. *Acta Oncol* 2007;46:97-104.
17. Smets EM, Garssen B, Cull A, de Haes JC. Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *Br J Cancer* 1996;73:241-5.
18. Hinz A, Fleischer M, Braehler E, Wirtz H, Bosse-Henck A. Fatigue in patients with sarcoidosis, compared with the general population. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:462-8.
19. Kuhnt S, Ernst J, Singer S, Ruffer JU, Kortmann RD, Stolzenburg JU, et al. Fatigue in cancer survivors-prevalence and correlates. *Onkologie* 2009;32:312-7.
20. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
21. Scheier MF, Carver CS, Bridges MW. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol* 1994;67:1063-78.
22. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE, Gandek B. How to score and interpret single-item health status measures: a manual for users of the SF-8™ Health Survey. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2001.
23. Henrich G, Herschbach P. Questions on life satisfaction (FLZM): a short questionnaire for assessing subjective quality of life. *Eur J Psychol Assess* 2000;16:150-9.
24. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.
25. Gerber LH, Stout N, McGarvey C, Soballe P, Shieh CY, Diao G, et al. Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer. *Support Care Cancer* 2011;19:1581-91.
26. Weis J, Arraras JL, Conroy T, Efficace F, Fleissner C, Gorog A, et al. Development of an EORTC quality of life phase III module measuring cancer-related fatigue (EORTC QLQ-FA13). *Psychooncology* 2013;22: 1002-7.
27. Osoba D. What has been learned from measuring health-related quality of life in clinical oncology. *Eur J Cancer* 1999;35:1565-70.

3. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Der Verlauf von Fatigue bei Patientinnen mit gynäkologischer Tumorerkrankung oder Brustkrebs

eingereicht von:	Marie Vollrath
Geburtsdatum/ Geburtsort:	22.08.1986/ Leipzig
angefertigt an:	Universität Leipzig Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
betreut von:	Prof. Dr. rer. nat. habil. Andreas Hinz
eingereicht im:	Februar 2014

Im Jahr 2012 wurde in Deutschland bei über 97 500 Frauen eine gynäkologische Tumorerkrankung oder Brustkrebs festgestellt. Betroffene Frauen sind mit der Diagnose, der Therapie und den damit verbundenen Folgen konfrontiert. Neben der Erschütterung über die Erkrankung an sich sind diese Krebserkrankungen aufgrund des ausgeprägten Eingriffs in die Weiblichkeit in besonderem Maß psychisch belastend. Es kommen neben Zukunftsängsten Fragen bezüglich der Sexualität, Attraktivität und Fortpflanzung auf.

Fatigue beschreibt eine ausgeprägte Form von Müdigkeit, die sich weder nach Schlaf bessert noch in Relation zu vorausgegangener Belastung steht. Sie stellt ein häufiges Leiden krebskranker Patienten dar, beeinträchtigt das Wohlbefinden und kann zur Verzögerung des Heilungsverlaufes führen. Die Bedeutung des tumorbedingten Erschöpfungssyndroms ist generell anerkannt, allerdings ist relativ wenig über die individuellen Formen sowie zeitweilige Stabilität von Fatigue während des Behandlungsverlaufes bekannt. Um Aussagen diesbezüglich treffen zu können, sind Längsschnittstudien erforderlich.

In der Literatur sind häufig Studien von Brustkrebspatientinnen verfügbar. Hinsichtlich gynäkologischer Tumorerkrankungen finden sich vergleichsweise wenige Ergebnisse. In der vorliegenden Untersuchung wurde der dreimonatige Verlauf tumorbedingter Erschöpfung an Patientinnen mit Brustkrebs oder gynäkologischer Tumorerkrankung analysiert. Die Daten wurden denen der Allgemeinbevölkerung gegenübergestellt.

Konkrete Ziele dieser Studie waren daher:

- die Beurteilung von Fatigue bei Patientinnen mit gynäkologischer Tumorerkrankung oder Brustkrebs im Längsschnitt,
- das Herausarbeiten möglicher Prädiktoren für Fatigue,
- die Darstellung der Relation zweier Fatigue-Skalen (MFI und EORTC QLQ-C30 Fatigue-Skala) sowie
- die Analyse der Stabilität von Fatigue über einen Zeitraum von drei Monaten.

An der Leipziger Universitätsfrauenklinik wurden Patientinnen mit gynäkologischer Tumorerkrankung oder Brustkrebs hinsichtlich psychischer Belastungen untersucht. Bezüglich der Krebserkrankungen des weiblichen Genitals wurde zwischen Tumoren der Ovarien, der Tuben, des Uterus (Zervix und Corpus), der Vagina sowie der Vulva differenziert. Potentielle Studienteilnehmerinnen waren über eine interne, elektronische Datenbank der Klinik ersichtlich. Wir klärten die Patientinnen über die Inhalte und Ziele der Studie auf und baten um deren Einverständnis zur Teilnahme. Frauen unter 18 Jahren, ohne histologische Sicherung der Tumorerkrankung oder ohne ausreichendes Verständnis der deutschen Sprache wurden an der Untersuchung nicht beteiligt. Sowohl die Therapie als auch die psychosozialen Unterstützungen wurden wie gewöhnlich durchgeführt. Die Analyse umfasste drei Messzeitpunkte: während der stationären Behandlung (t1), zwei Wochen nach Entlassung (t2) sowie drei Monate nach Beendigung des Klinikaufenthaltes (t3). Die Daten wurden zu den beiden Messzeitpunkten außerhalb des stationären Settings postalisch erhoben. Fatigue wurde mittels der Selbstbeurteilungsfragebögen Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) und der Fatigue-Skala des Lebensqualitätsfragebogens European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) erfasst. Zusätzlich wurden zu t1 soziodemographische Daten ermittelt. Diese beinhalteten: die Staatsangehörigkeit, das Geburtsdatum, den Familienstand, das Zusammenleben mit einem festen Partner, die Anzahl aller im Haushalt lebenden Personen sowie der im Haushalt lebenden Kinder unter 18 Jahren, den höchsten Schulabschluss wie auch die Zugehörigkeit zu einer Religionsgemeinschaft. Außerdem wurde nach dem Datum der Diagnosestellung, der Anzahl tumorbedingter Operationen und dem Erhalt einer Chemo- oder Strahlentherapie gefragt. Zum Vergleich wurde eine Teilstichprobe von Frauen ähnlicher Altersverteilung aus Daten einer Repräsentativuntersuchung der deutschen Allgemeinbevölkerung (n = 2037) erstellt. Diese Kontrollgruppe (n = 968) war ebenfalls mit den Fragebögen MFI und EORTC QLQ-C30 untersucht worden.

Von den 215 möglichen Patientinnen erklärten sich zu Beginn 110 mit der Studienteilnahme einverstanden. Sie waren im Mittel 54 Jahre alt. 105 Patientinnen lehnten aufgrund hoher

subjektiver Belastung, fehlenden Interesses oder Analphabetismus ab. Im Mittel sind die Ablehnenden mit 63 Jahren etwa zehn Jahre älter als die Teilnehmenden.

45,5% der Teilnehmerinnen litten am Zervixkarzinom. Nach der Häufigkeit geordnet folgten Tumore der Mamma, der Ovarien, des Corpus uteri, der Vulva, der Vagina, des Retroperitoneums und der Tuben. Bezüglich der FIGO-Stadien stellte sich die Situation wie folgt dar: über 50% der Teilnehmenden waren an Tumoren der Stadien I und II erkrankt, etwas mehr als 40% an den Stadien III und IV. Bei den Frauen, die sich gegen eine Studienteilnahme entschieden hatten, waren die fortgeschrittenen Tumorstadien überwiegend vertreten, 40% waren von den Stadien I und II betroffen. Der Großteil der Patientinnen wurde operativ versorgt (76,4%), etwa 30% erhielten eine Chemotherapie, circa 20% wurden radiotherapiert und nur wenige wurden mit Hormonen behandelt.

Insgesamt konnte mittels beider Fragebögen – MFI und EORTC Fatigue-Skala – nachgewiesen werden, dass die Fatigue-Belastung der Tumorpatientinnen deutlich stärker ausgeprägt ist als die der Allgemeinbevölkerung. Während des stationären Aufenthaltes sind die Fatigue-Mittelwerte mit 57,2 um eine Standardabweichung höher als in der Kontrollgruppe mit 43,8. Die MFI-Mittelwerte sinken sowohl von t1 zu t2 (von 57,2 auf 55,5) als auch von t2 zu t3 (von 55,5 auf 49,3). Mit der EORTC-Fatigue-Skala gemessen, ist allerdings ein Anstieg von t1 (48,9) zu t2 (52,5) und erst folgend ein Abfall von t2 (52,5) zu t3 (45,5) zu verzeichnen. Es bleibt unklar, wie diese Messunterschiede entstehen. Die Korrelation zwischen beiden Fatigue-Skalen liegt bei $r = 0,65$, die zugehörige Varianzaufklärung entspricht $r^2 = 0,42$. Ein Fragebogen klärt also weniger als 50% der Varianz des anderen auf.

Aufgrund der fünf Subskalen des MFI lassen sich die Bereiche, die am meisten zu den hohen Fatigue-Werten führen, genauer darstellen. Es zeigt sich, dass die Unterschiede zwischen den Patientinnen und der Kontrollgruppe am stärksten in den körperlichen Aspekten von Fatigue zum Tragen kommen (allgemeine Fatigue, körperliche Fatigue und reduzierte Aktivität). Die Unterschiede bezüglich der geistigen Aspekte (reduzierte Motivation und mentale Fatigue) sind weniger stark ausgeprägt. Drei Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden die Fatigüewerte geringer. Gerber et al. zeigten 2010 eine gegenteilige Entwicklung, d.h. den Anstieg der Fatigüewerte im Verlauf. Möglicherweise steht dies im Zusammenhang mit einem höheren Anteil radio- oder chemotherapierter Frauen in dessen Studie.

Das Tumorstadium hat keinen signifikanten Einfluss auf Fatigue. Die Zeit seit Diagnosestellung hängt wie folgt mit Fatigue zusammen: Frauen, die länger als zwei Monate von der Tumorerkrankung wissen, zeigen bezüglich verminderter Aktivität, verminderter

Motivation und im MFI-Gesamtwert signifikant höhere Werte als Frauen, die kürzer als zwei Monate von der Erkrankung betroffen sind.

Die geringe Assoziation der Fatigue-Werte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten stellt das bedeutungsvollste Ergebnis dieser Untersuchung dar. Für beide Fragebögen zeigen sich Korrelationen $r(t1, t3)$ von etwa 0,3. Es ist daher kaum möglich, die Fatigue-Belastung drei Monaten nach Entlassung anhand der Werte im Krankenhaus vorherzusagen. Es können weniger als 10% ($r^2 = 0,09$) der $t3$ -Varianz durch $t1$ erklärt werden. Beide Korrelationskoeffizienten sind ähnlich $r(t1, t3 \text{ MFI}) = 0,30$ und $r(t1, t3 \text{ EORTC-Fatigue}) = 0,29$. Dies spricht für die Verallgemeinbarkeit des Ergebnisses. Behandelnde Ärzte sollten sich verdeutlichen, dass deren Eindruck von der Fatigue-Belastung der Patientin im Krankenhaus keine ausreichende Basis bildet, um deren Fatigue-Ausprägung drei Monate später prognostizieren zu können.

Während der ersten beiden Wochen nach Entlassung unterliegen die Fatigue-Werte offensichtlich einem größeren Wandel als in den folgenden zehn Wochen. Dies zeigt sich an den stärkeren Korrelationen der $t2$ - und $t3$ -Werte von $r = 0,6$. Es ist also eher möglich, tumorbedingte Erschöpfung drei Monate nach Entlassung anhand der Fatigue-Werte zwei Wochen nach Verlassen des Krankenhauses vorherzusagen. Dieses Ergebnis lässt sich kaum mit anderen Studien vergleichen, da diese häufig den Verlauf der Mittelwerte, nicht die individuellen Schwankungen beschreiben.

Zusammenfassend zeigt die Arbeit, dass die Patientinnen mit gynäkologischer Tumorerkrankung oder Brustkrebs hinsichtlich Fatigue stärker belastet sind als die Allgemeinbevölkerung und dass sich dies im Verlauf reduziert. Die Untersuchung psychosozialer Belastungsfaktoren ist von großer Bedeutung, um unterstützende Therapieangebote anzubieten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern. Zukünftig sind daher weitere Forschungen bezüglich des Auftretens, des Verlaufs und der Behandlungsmöglichkeiten von tumorassoziierter Fatigue erforderlich.

4. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Ort/ Datum

.....

Unterschrift

5. Danksagung

Zum Abschluss meiner Promotionsarbeit möchte ich allen herzlich danken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

In erster Linie bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Andreas Hinz für die kompetente Begleitung und praktische Anleitung. Die zahlreichen, motivierenden Diskussionen trugen entscheidend zum Entstehungsprozess dieser Arbeit bei.

Vielen Dank auch Herrn Dr. med. Jens Einenkel, leitender Oberarzt der gynäkologischen Onkologie der Universitätsfrauenklinik Leipzig, für die unkomplizierte Zusammenarbeit. Durch ihn und sein Kollegium wurde uns der Zugang zu den Patientinnen ermöglicht.

Mein aufrichtiger Dank gilt außerdem den Frauen, die an diesem Projekt teilgenommen, uns ihre Situation durch die Beantwortung der Fragebögen dargelegt und damit maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Weiterhin danke ich meinem Partner, meiner Familie und Freunden für das Korrekturlesen, deren Geduld und Unterstützung.

6. Lebenslauf

aus Datenschutzgründen entfernt